



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Diagnose des Cushing-Syndroms - wie gut sind die Tests wirklich?

Reusch, Claudia E

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-68270>
Conference or Workshop Item
Accepted Version

Originally published at:

Reusch, Claudia E (2012). Diagnose des Cushing-Syndroms - wie gut sind die Tests wirklich? In: Thüringer 11. Tierärztetag, Friedrichroda, 12 October 2012 - 14 October 2012.

DIAGNOSE DES CUSHING-SYNDROMS: WIE GUT SIND DIE TESTS WIRKLICH?

Claudia Reusch, Dipl ECVIM-CA

Das Cushing-Syndrom (syn. Hyperkortisolismus) stellt neben dem Diabetes mellitus die häufigste endokrine Erkrankung des Hundes dar. Es wird zwischen den ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Formen unterschieden.

ACTH-abhängig

- a) Die weitaus häufigste Ursache ist ein ACTH-produzierender Hypophysentumor. Etwa 80 – 85% der Fälle werden durch ein Adenom, selten ein Karzinom der Adenohypophyse ausgelöst. In der Folge entwickelt sich eine bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde. Der negative Rückkoppelungsmechanismus ist gestört, dies bedeutet, dass die erhöhte Cortisolsekretion keine hemmende Wirkung auf die ACTH-Sekretion hat. Grosse Tumoren sezernieren manchmal statt ACTH vor allem Vorläufer des ACTH-Moleküls. Deren geringe biologische Aktivität kann dazu führen, dass die klinischen Symptome eines Cushing-Syndroms (z.B. PU/PD, Alopezie) bei Hunden mit einem grossen Hypophysentumor nur gering ausgeprägt sind.
- b) Ektopische ACTH-Sekretion. Bisher wurde nur ein einziger Fall beschrieben; die klinischen Symptome eines Cushing-Syndroms waren zurückzuführen auf die ACTH-Sekretion aus einem intraabdominalen neuroendokrinen Tumor.

ACTH-unabhängig

- a) Glukokortikoid-produzierende Tumoren der Nebenniere. Sie sind in 15 – 20% der Fälle Ursache für ein Cushing-Syndrom. Adenome und Karzinome sind etwa gleich häufig; die rechte und linke Nebenniere sind zu etwa gleichen Teilen betroffen. In 90% der Patienten liegt eine

unilaterale solitäre Masse vor, in etwa 10% der Fälle treten bilaterale Tumoren auf. Karzinome neigen zur Invasion in benachbarte Gewebe (Niere, V. cava caudalis, Aorta, Retroperitoneum) und zur hämatogenen Metastasierung vorwiegend in Leber und Lunge. Aufgrund des Rückkoppelungsmechanismus kommt es zur Suppression von CRH und ACTH und zur Atrophie der nicht tumorös veränderten Nebenniere.

- b) Makronoduläre adrenokortikale Hyperplasie. Hierbei wird der Glukokortikoidexzess aus der Nebenniere durch andere Hormone (z.B. gastrointestinale Hormone) als ACTH stimuliert, dies wird ermöglicht durch sogenannte aberrante Expression von Hormonrezeptoren. Das Phänomen wurde bisher nur bei zwei Hunden beschrieben.

Hunde mit einem Cushing-Syndrom sind meist älter als 6 Jahre, weibliche Tiere sind etwas häufiger betroffen als männliche. Grundsätzlich tritt die Erkrankung bei allen Rassen auf, am häufigsten ist sie bei Pudel, Dackel, Deutschem Schäferhund, Boxer, Retriever-Rassen und bei Terrier-Rassen. Die klinischen Symptome entwickeln sich über Wochen bis Monate, daher reicht ihr Schweregrad je nach Zeitpunkt der Vorstellung von kaum erkennbar bis sehr schwer. Manche Tiere haben eine Vielzahl von Veränderungen, andere haben nur eine einzige Abnormalität.

Die typischen Symptome sind Polyurie/Polydipsie, Polyphagie, Stammfettsucht mit Hängebauch, Haarkleid- und Hautveränderungen (Alopezie, entweder bilateral symmetrisch oder über den gesamten Rumpf ausgedehnt, Hautatrophie, Hyperpigmentation, Seborrhoe, Pyodermie, Calcinosis cutis), Hecheln, Lethargie und Muskelschwäche. Persistierender Anöstrus und Hodenatrophie werden regelmäßig beobachtet, die Dauer des Anöstrus gibt einen guten Hinweis auf die Dauer des Krankheitsgeschehens. Zusätzliche Befunde sind Hepatomegalie, Blutungsneigung und ektopische Kalzifizierung (Trachea, Bronchien, Gefäße, Niere). Als Komplikationen der Erkrankung können auftreten: Hypertension, bakterielle Harnwegsinfektion, ggf. aufsteigende

Pyelonephritis, kalziumhaltige Urolithen, Pankreatitis, Thromboembolie (v.a. in der Lunge, distale Aortenaufzweigung). Bei 5 – 10% der Hunde kommt es zur Entstehung eines Diabetes mellitus.

Etwa 20% der Hunde mit ACTH-produzierendem Hypophysentumor entwickeln neurologische Symptome aufgrund einer Tumorexpansion. Als seltene Komplikationen eines Nebennierenrindentumors kommen retroperitoneale oder intraabdominale Blutung aufgrund einer Tumorruptur oder Ödeme der Hintergliedmassen und Herzversagen durch ausgedehnte venöse Tumorthromben vor.

Die häufigsten Laborveränderungen sind Stressleukogramm, Erhöhung von ALP, ALT und AST, Hypercholesterinämie; das spezifische Uringewicht liegt meist $< 1,020$; etwa 75% der Fälle haben eine Proteinurie. Etwa 25% der Hunde leiden unter einer bakteriellen Harnwegsinfektion. Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung der Glukokortikoide kann das Urinsediment jedoch trotz Infektion inaktiv sein.

Die Diagnosesicherung erfolgt mit Hilfe von sogenannten Such- oder Screening-Tests. Die Abklärung sollte auf folgenden Überlegungen basieren:

1. Ist eine Abklärung überhaupt notwendig? Nur Tiere, die tatsächlich klinische Symptome aufweisen, sollten weiter untersucht werden. Der Befund von einzelnen veränderten Laborparameter ohne klinischen Symptome (z.B. erhöhte ALP) rechtfertigt keine weiteren aufwändigen Untersuchungen, es empfiehlt sich, nach einigen Monaten das Tier klinisch erneut zu untersuchen.
2. Liegt tatsächlich ein Cushing-Syndrom vor und wenn ja, welche Form? Daher sollte die spezifische Aufarbeitung in 2 Schritten erfolgen. Im ersten Schritt wird mit Hilfe der Suchtests die Diagnose eines Cushing-Syndroms gestellt oder die Erkrankung wird ausgeschlossen. Bei positiven Tests erfolgt im zweiten Schritt die Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen des Cushing-Syndroms, d.h. hier wird die Frage beantwortet, ob die Erkrankung von einem Hypophysentumor oder einem

Nebennierenrindentumor ausgeht.

3. Liegen begleitende Erkrankungen, wie z.B. eine bakterielle Harnwegsinfektion vor, die zusätzlich therapiert werden müssen?

Als Suchtests gelten der niedrig-dosierte Dexamethasontest und das Kortikoid-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UCC).

Der niedrig-dosierte Dexamethasontest wird durchgeführt, indem je eine Blutprobe vor, sowie 4 und 8 Stunden nach Gabe von 0,01 mg/kg Dexamethason IV genommen wird. Bei gesunden Hunden liegt der Cortisolspiegel sowohl 4 als auch 8 Stunden nach Dexamethason in der Regel unter dem Detektionslimit des Assays, sicher jedoch $< 27 \text{ nmol/l}$ ($1 \mu\text{g/dl}$). Laut gängiger Interpretation wird für die Diagnosestellung (d.h. Beurteilung, ob ein Cushing-Syndrom vorliegt oder nicht) der Cortisolwert 8 Stunden nach Dexamethasongabe herangezogen, liegt dieser $> 27 \text{ nmol/l}$, spricht dies für ein Cushing-Syndrom, ein Wert innerhalb des Referenzbereichs spricht dagegen. Es ist wichtig zu beachten, dass die Referenzbereiche von der Messmethode des Cortisols abhängig sind, der Wert von 27 nmol/l gilt für unser eigenes Labor und die Messung mittels Chemielumineszenz. Es ist zu beachten, dass der Dexamethason-Test sowohl falsch positiv als auch falsch negativ ausfallen kann. Damit falsch positive Resultate nach Möglichkeit vermieden werden, sollten Hunde mit zusätzlichen Erkrankungen (z.B. ein Hund mit Verdacht auf Cushing-Syndrom und akut aufgetretenem Durchfall) nicht getestet werden. Erst wenn die andere Erkrankung abgeheilt ist, ist es sinnvoll, den Test durchzuführen (gleiches gilt für die anderen Suchtests). Die Sensitivität des Dexamethasontests liegt bei etwa 85%, die Spezifität bei etwa 75%. Bei Hunden mit einem positiven Testresultat (erhöhter Cortisolwert nach 8 Stunden) wird oftmals die Beurteilung des Cortisolwertes 4 Stunden nach Dexamethason empfohlen, um zwischen den beiden häufigsten Formen eines Cushing-Syndroms zu unterscheiden. Hunde mit einem Glukokortikoid-produzierenden Nebennierentumor zeigen laut Literatur typischerweise eine Dexamethason-Resistenz (kein Abfall nach 4 Stunden

unter 50% des Basalwertes, oder/und unter 27 nmol/l), während die Mehrzahl der Hunde mit einem ACTH-produzierenden Hypophysentumor eine Dexamethasonsuppression (entsprechender Abfall nach 4 Stunden) aufweist. Wir haben vor einiger Zeit diese Kriterien in unserem eigenen Patientengut mittels einer retrospektiven Studie überprüft. Dabei zeigte sich, dass nur 60% der Hunde mit NNR-Tumor eine Dexamethasonresistenz aufwiesen, bei 40% war entweder eine Dexamethasonsuppression vorhanden oder der Test war sogar normal ausgefallen. Der Grund für die Diskrepanz zwischen den über 10 Jahre alten Beschreibungen in der Literatur und unseren Resultaten liegt möglicherweise darin, dass die Tiere heutzutage relativ früh im Verlauf der Erkrankung untersucht werden und der Rückkoppelungsmechanismus deshalb zumindest teilweise noch intakt war. Die Schlussfolgerung aus der Analyse ist, dass der Dexamethasontest zwar zur Diagnose eines Cushing-Syndroms verwendet werden kann, für die Differenzierung zwischen den beiden Formen jedoch eine stark eingeschränkte Bedeutung hat. Mit dem UCC steht ein sehr einfach anzuwendender Test zur Verfügung. Bei Hunden mit HAK kommt es zu einer erhöhten Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin als Reflektion der erhöhten Cortisolsynthese. Dieses wird gemessen und auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen, damit entsteht ein Parameter, der unabhängig von den Fluktuationen des Blutspiegels ist. Es muss beachtet werden, dass der Stress, den der Besuch einer tierärztlichen Praxis mit sich bringt, zu einem falsch hohen UCC führen kann und daher die Urinproben unbedingt zu Hause gesammelt werden müssen. Zudem ist zu beachten, dass neben dem Cortisol weitere Glukokortikoidmetaboliten im Urin ausgeschieden werden, die von manchen Assays erfasst werden, von anderen jedoch nicht. Die Abweichungen zwischen den verschiedenen Assays sind erheblich und daher ist es wichtig, dass jedes Labor eigene Referenzwerte erstellt. Die Sensitivität und Spezifität des UCC entspricht in etwa denjenigen des Dexamethasontests.

Der ACTH-Stimulationstest ist der Test der Wahl zur Unterscheidung zwischen einem iatrogenen und einem endogenen Hyperkortisolismus. Die Sensitivität für den Nachweis eines endogenen Hyperkortisolismus ist gering (ca. 60%), daher kann er als Suchtest nicht empfohlen werden. Aus dem Gesagten ist abzuleiten, dass es Fälle gibt, bei denen der klinische Verdacht eines Cushing-Syndroms besteht, der gewählte Test jedoch negativ ausfällt. In diesem Fall sollte ein weiterer Test durchgeführt werden. Ist dieser ebenfalls negativ, empfiehlt es sich, 2 – 3 Monate abzuwarten und dann den Patienten erneut zu untersuchen. Für die Differenzierung zwischen einem ACTH-produzierenden Hypophysentumor und einem Glukokortikoidproduzierenden Nebennierentumor können die Messung des cACTH und die ultrasonographische Untersuchung der Nebennieren verwendet werden. Bei Hunden, bei denen ein hypophysäres Cushing-Syndrom nachgewiesen wurde, sollte die Durchführung eines CT oder eines MRT empfohlen werden. Damit kann beurteilt werden, ob ein grosser Tumor vorliegt und eine Strahlentherapie sinnvoll ist. Darüber hinaus ist die Kenntnis der Tumorgrosse wichtig, da die Symptome, die durch einen grossen Tumor ausgelöst werden können, sehr ähnlich den Symptomen sind, die bei einer Medikamentenüberdosierung auftreten.